

**Derwent® English Abstract of PCT Publication No. WO 01/98759**

1/9/1 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI (c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

014270441

WPI Acc No: 2002-091139/200213; XRAM Acc No: C02-028329; XRPX Acc No: N02-067070

**Title: Micro-structured, miniaturized planar analytical unit made from polymer, contains integral polymer optical waveguide**

Patent Assignee: MERCK PATENT GMBH (MERE )

Inventor: GREVE T; HAUKE G; JOEHNCK M

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Week

DE 10029946 A1 20011220 DE 1029946 A 20000617 200213 B

WO 200198759 A1 20011227 WO 2001EP5843 A 20010522 200213

Priority Applications (No Type Date): DE 1029946 A 20000617

**Abstract (Basic): DE 10029946 A1:**

**NOVELTY** - A micro-structured, miniaturized planar analytical unit contains an integral polymer optical waveguide (1).

**DETAILED DESCRIPTION** - An INDEPENDENT CLAIM is included for the production of the above unit, in which suitable components are manufactured using a polymer basis. Polymer optical waveguides are integrated into one or more components. The components are assembled to form the analysis unit.

**USE** - For the analysis of samples.

**ADVANTAGE** - In e.g. capillary electrophoresis detection, alternative measurement methods are made available. Measurement by absorption is feasible, instead of more limited fluorescence measurement, in planar microstructured miniaturized analysis units.

**DESCRIPTION OF DRAWING(S)** - The figures show perspective views of the unit.

Optical waveguide (1)

Substrate (2)

Channel structure (3)

pp; 13 DwgNo 1/7

Technology Focus:

**TECHNOLOGY FOCUS - POLYMERS** - Preferred Polymers: The polymers include PMMA, PC, PS, PMP (polymethyl pentene) cycloolefins and duroplastic epoxy resins.

**Title Terms:** MICRO; STRUCTURE; PLANE; ANALYSE; UNIT; MADE; POLYMER; CONTAIN ; INTEGRAL; POLYMER; OPTICAL; WAVEGUIDE

Derwent Class: J04; S03; V07

International Patent Class (Main): G01N-021/00; G01N-021/64

International Patent Class (Additional): B01L-003/00; G01N-021/01;

G01N-021/05; G01N-021/31; G01N-021/59; G01N-027/447

File Segment: CPI; EPI

Manual Codes (CPI/A-N): J04-B01; J04-X04; Manual Codes (EPI/S-X): S03-E03E; S03-E04D; S03-E09C7A; V07-F01A5A

?

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. Dezember 2001 (27.12.2001)

PCT

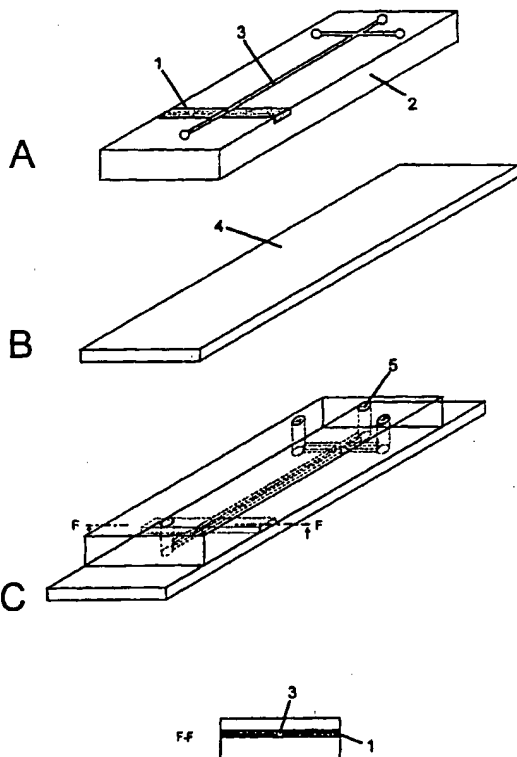
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/98759 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **G01N 21/64**,  
B01L 3/00, G01N 21/59, 21/01, 21/05, 27/447
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/05843**
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
22. Mai 2001 (22.05.2001)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 29 946.6 17. Juni 2000 (17.06.2000) **DE**
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH [DE/DE]**; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JÖHNCK, Matthias**  
[DE/DE]; Dülmener Str. 27 a, 48163 Münster (DE).  
**GREVE, Thomas [DE/DE]**; Dieburger Str. 238, 64287  
Darmstadt (DE). **HAUKE, Günter [DE/DE]**; Im See-  
graben 11, 64367 Mühlthal (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT,**  
**AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,**  
**CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,**  
**HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,**  
**LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,**  
**MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,**  
**TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **INTEGRATED OPTICAL WAVEGUIDES FOR MICROFLUIDIC ANALYSIS SYSTEMS**

(54) Bezeichnung: **INTEGRIERTE OPTISCHE WELLENLEITER FÜR MIKROFLUIDISCHE ANALYSENSYSTEME**



(57) Abstract: The invention relates to microstructured miniaturized analysis systems based on polymer with integrated polymer optical waveguides for optical detection techniques and to a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft mikrostrukturierte miniaturisierte Analysensysteme auf Polymerbasis mit integrierten optischen Polymerlichtwellenleitern für optische Detektionstechniken sowie Verfahren zu deren Herstellung.

WO 01/98759 A1



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Integrierte optisch Wellenleiter für mikrofluidisch Analysensysteme**

Die Erfindung betrifft mikrostrukturierte miniaturisierte Analysensysteme auf Polymerbasis mit integrierten optischen Polymerlichtwellenleitern für  
5 optische Detektionstechniken sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Mikrofluidische Analysemethoden sind insbesondere im Bereich der Kapillarelektrophorese (CE) bekannt. Neben der „klassischen“ CE mit Quarzglaskapillaren sind insbesondere sogenannte „Chip-Technologien“  
10 (mit planaren mikrostrukturierten Analyseeinheiten) Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und Entwicklungen.

Sehr häufig verwendete Detektionsmethoden in der CE sind z.B. die optische Absorptions- bzw. Fluoreszenzdetektion. Die Absorptionsmessung  
15 im UV-Bereich ist aufgrund der Einschränkung durch die geringe optische Pfadlänge (Innendurchmesser der Kapillare) der Fluoreszenzmessung, insbesondere der Laser-induzierten Fluoreszenzmessung (LIF), hinsichtlich der Sensitivität deutlich unterlegen. Geeignete Anordnungen zur Fluoreszenz- und Absorptionsmessung in Quarzkapillaren sind zahlreich  
20 beschrieben. In der Regel ist diesen gemeinsam, daß sie optische Leistung über optische Fasern direkt an die Kapillare heran- bzw. wegführen. In EP 0616211 A1 z.B. wird Anregungslicht durch ein optisch höherbrechendes Material zu einer Kapillare geführt. Von dieser wird Fluoreszenzlicht über optische Fasern, welche direkt mit der Kapillare verbunden sind, zu einem  
25 Detektor geführt.

Ebenfalls mittels optischer Fasern, die allerdings direkt vor den Ausgängen der Kapillare angebracht sind, haben Hashimoto et al. (M. Hashimoto, K. Tsukagoshi, R. Nakajima, K. Kondo, „Compact detection cell using optical  
30 fiber for sensitization and simplification of capillary electrophoresis-chemiluminescence detection,“ J. of Chromatography A, 832, 1999, 191-202) einen Chemilumineszenz-Detektor realisiert. Ein alternative

Vorgehensweise ist die direkte Positionierung der optischen Sender und Empfänger vor bzw. hinter die Kapillare.

5 Für die Anwendung in planaren mikrostrukturierten miniaturisierten Analyseeinheiten sind beide zuvor genannten Vorgehensweisen nur bedingt geeignet, da es schwierig ist, die optischen Fasern bzw. Sende- und Empfangseinheiten direkt an die Kanäle heranzuführen.

10 Für die Chip-CE Detektionstechnik wird daher in der Regel die laserinduzierte Fluoreszenzmessung verwendet. Hierzu wird über eine Freistrahloptik Laserlicht auf den Fluidikkanal fokussiert und die Emission ebenfalls mittels Freistrahloptik gemessen. Dies stellt jedoch eine große Einschränkung der Detektionsmethoden für planare mikrostrukturierte Analyseeinheiten dar.

15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, auch andere Detektionstechniken, wie z.B. die Absorptionsmessung, für planare mikrostrukturierte miniaturisierte Analyseeinheiten zugänglich zu machen.

20 Es wurde gefunden, daß optische Leistung über optische Fasern direkt an die Kanäle der Analyseeinheiten heran- bzw. weggeführt werden kann, indem optische Lichtwellenleiter während des Herstellungsprozesses direkt in die Analyseeinheiten integriert werden. Das Ein- oder Auskoppeln optischer Leistung in bzw. aus dem System kann somit in einfacher Weise  
25 gewährleistet werden. Mikrofluidische Strukturen können dabei im direkten oder indirekten Kontakt zu der optischen Struktur stehen. Die weiteren Herstellungsprozesse mikrostrukturierter Systeme auf Polymerbasis sind mit der Herstellung der optischen Strukturen kombinierbar bzw. beeinträchtigen diese nicht.

30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher planare mikrostrukturierte miniaturisierte Analyseeinheiten auf Polymerbasis, die integrierte optische Polymerlichtwellenleiter enthalten.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform bestehen Substrat (2) und Deckel (4) der Analyseeinheit aus PMMA.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Substrat mikrostrukturiert und der Deckel weist Dünnschichtelektroden auf.

10

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von mikrostrukturierten miniaturisierten Analyseeinheiten auf Polymerbasis, die integrierte optische Polymerlichtwellenleiter enthalten, wobei

- 15 a) geeignete Bauteile auf Polymerbasis bereitgestellt werden;  
b) die optischen Polymerlichtwellenleiter in mindestens ein Bauteil integriert werden;  
c) die Bauteile zu einer Analyseeinheit zusammengefügt werden.

- 20 In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Integration der Polymerlichtwellenleiter in Schritt b) durch Mehrkomponentenspritzguß.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt das Zusammenfügen der Bauteile in Schritt c), indem

- 25 i) mindestens ein Bauteil so mit Klebstoff benetzt wird, dass nach dem Zusammenfügen der Bauteile das Innere des durch die Mikrostrukturierung erzeugten Kanalsystems nicht mit Klebstoff belegt ist;  
ii) die Bauteile justiert werden;  
iii) die Bauteile zusammengepresst werden;  
30 iv) der Klebstoff gehärtet wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der mikrostrukturierten Analyseeinheiten auf Polymerbasis, die integrierte optische Polymerlichtwellenleiter enthalten, zur optischen Analyse von Proben.

5

Abbildung 1 zeigt eine mikrostrukturierte Analyseeinheit mit integrierten optischen Lichtwellenleitern.

10

Abbildung 2 zeigt den Strahlengang einer Absorptionsmessung mit einer Analyseeinheit entsprechend Abbildung 1.

Abbildung 3 zeigt eine alternative mikrostrukturierte Analyseeinheit mit integrierten optischen Lichtwellenleitern.

15

Die Abbildungen 4 bis 7 verdeutlichen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen mikrostrukturierten Analyseeinheiten mit integrierten Lichtwellenleitern.

20

In allen Abbildungen werden die Bestandteile der Analyseeinheiten mit folgenden Ziffern gekennzeichnet:

25

Die Analyseeinheit besteht aus einem Substrat (2) und einem Deckel (4). Das Substrat (2) besitzt eine Kanalstruktur (3). Die optischen Wellenleiter werden mit 1 bezeichnet. Sofern auf ein Bauteil Elektroden aufgebracht sind, so sind diese mit 7 bezeichnet. Bohrungen für z.B. Fluidikanschlüsse sind mit 5 gekennzeichnet. In den Abbildungen 1, 3, 4, 5, 6 und 7 ist in Abbildungsteil A das Substrat, in Abbildungsteil B der Deckel und in Abbildungsteil C die aus den beiden Bauteilen, Substrat und Deckel, zusammengefügte Analyseeinheit dargestellt. Zusätzlich findet sich auf den Abbildungen 1, 3, 4, 5 und 6 jeweils die Darstellung einer Seitenansicht entlang der in Abbildungsteil A oder C angedeuteten Achse F.

30

Die Erläuterung der anderen Kennziffern findet sich bei der Erläuterung der jeweiligen Abbildung.

Die erfindungsgemäße Kombination von integriert optischen Wellenleitern mit einer mikrostrukturierten fluidischen Analyseeinheit ist in den Abbildungen 1 und 2 schematisch gezeigt. Planare mikrostrukturierte Analyseeinheiten im Sinne der Erfindung bestehen in der Regel aus mindestens zwei Bauteilen, z.B. einem Substrat und einem Deckel. Alle Bauteile können Mikrostrukturierungen, Elektroden oder sonstige zusätzliche Funktionalitäten aufweisen. Das Analysensystem enthält jedoch zumindest ein Kanalsystem, das durch die Mikrostrukturierung mindestens eines Bauteils entsteht. Zusätzlich können die Bauteile weitere Mikrostrukturierungen, wie z.B. Aussparungen zur Integration oder zum Anschluß von Funktionalitäten, wie Ventilen, Pumpen, Reaktionsgefäßen, Detektoren etc., in die Bauteile eingearbeitete Reservoirs, Reaktionskammern, Mischkammern, Detektoren usw. enthalten. Die erfindungsgemäßen Analysensysteme können mit allen Funktionalitäten versehen sein, die zur Durchführung einer Analyse notwendig sind. Genauso kann es sich um Analysensysteme handeln, die lediglich die Kanalstruktur, den erfindungsgemäß integrierten optischen Lichtwellenleiter und Anschlüsse für weitere Funktionalitäten besitzen. In diesem Fall müssen die Analysensysteme vor Gebrauch mit allen notwendigen Funktionalitäten versehen werden. Die erfindungsgemäßen mikrostrukturierten Analysensysteme dienen zur Analyse von mikrofluiden Systemen, d.h. flüssigen Systemen und / oder Plasmaprozessen, wie z.B. im Falle eines miniaturisierten Mikrowellen- oder Gleichstromplasmas.

Bevorzugt enthält, wie in Abbildung 1 dargestellt, lediglich ein Bauteil, das Substrat 2, die mikrostrukturierten Vertiefungen für die späteren Kanäle (Abbildungsteil A). Mit dem zweiten Bauteil, dem Deckel 4 (Abbildungsteil B), werden die offenen Strukturen im Substrat flüssigkeits- bzw. gasdicht verschlossen. Zum ist sind, falls vorhanden, die Elektroden auf den Deckel aufgebracht. Das Befüllen der mikrostrukturierten Kanäle erfolgt durch



Bohrungen bzw. Aussparungen 5, welche in der Regel mit in das Substrat eingebracht werden.

5 Die Bauteile der Analyseeinheiten bestehen bevorzugt aus kommerziell erhältlichen thermoplastischen Kunststoffen, wie PMMA (Polymethylmethacrylat), PC (Polycarbonat), Polystyrol oder PMP (Polymethylpenten), cycloolefinischen Copolymeren oder duroplastischen Kunststoffen, wie beispielsweise Epoxidharzen. Bevorzugterweise bestehen alle Bauteile, d.h. Substrate und Deckel, eines Systems aus  
10 demselben Material.

Der optische Wellenleiter 1 kann entweder in das Substrat (Abbildung 1, 5, 6 und 7) oder in den Deckel (Abbildungen 3 und 4) implementiert sein. Die Wellenleitergeometrie ist in weiten Bereichen variabel und kann den  
15 Querschnitten der Kanalstruktur und den Koppelbedingungen (Lichtquelle, Detektor) angepaßt werden. Die optischen Eigenschaften des Wellenleiters, wie z.B. Dämpfung und numerische Apertur, werden durch die Materialien von Substrat bzw. Deckel und Wellenleiter bestimmt.

20 Während sich die in Abbildung 1 gezeigte Anordnung des Wellenleiters für Fluoreszenz- und Absorptionsmessungen besonders gut eignet, ist die in Abbildung 3 gezeigte Anordnung z.B. insbesondere für Fluoreszenzmessungen geeignet.

25 Abbildung 2 zeigt den Strahlengang für eine Absorptionsmessung mit einer Analyseeinheit entsprechend Abbildung 1. Ausgehend von der Lichtquelle  
10 wird optische Leistung in den Wellenleiter eingekoppelt. Je nach Entfernung zwischen Wellenleiterstimfläche und Lichtquelle und in Abhängigkeit der Divergenz der Lichtquelle muß eventuell eine Linse für  
30 das Einkoppeln ergänzt werden. Insbesondere bei LED's bzw. SLED's ist aufgrund deren hoher Divergenz eine Linse in der Regel zu verwenden. Die aus dem Wellenleiter austretende optische Leistung wird nach Durchtritt

durch das im Kanal 3 befindliche Fluid mit Hilfe des Detektors 11, typischerweise einem Photomultiplier, detektiert.

5 Der verwendbare Wellenlängenbereich ist durch die Absorptions- charakteristika der Wellenleiter- und der Substratmaterialien bestimmt.

Für Fluoreszenzmessungen muß der Wellenleiter nicht zu beiden Seiten des Kanals positioniert sein. Auch kann in die Wellenleiter mit Hilfe der Abformtechnik eine Spiegelfläche oder Linsenoberfläche eingeprägt  
10 werden, die eine 90°-Lichtumlenkung bzw. eine Fokussierung ermöglicht. Dadurch läßt sich das Ein- und Auskoppeln der optischen Leistung in den bzw. aus dem Fluidikkanal für verschiedene Anwendungen optimieren.

Die Anregung der Fluoreszenz in dem Kanal 3 kann erfolgen, indem durch  
15 den Wellenleiter zur Anregung benötigte optische Leistung eingekoppelt wird. Geeigneter ist jedoch eine Einkopplung in einem 90°-Winkel zum Verlauf der eingebetteten optischen Wellenleiter, da dann deutlich weniger Streulichteffekte des Anregungslichtes durch optische Filter für die Detektion ausgeblendet werden müssen.

20 Lichtwellenleitende Komponenten auf Polymerbasis sind hinlänglich bekannt. Diese umfassen neben einmodigen und mehrmodigen integriert optischen Bauteilen, wie optischen Verzweigern, thermooptischen Schaltern, Wellenlängenmultiplexern vor allem sogenannte POFs (Polymer  
25 Optische Fasern). Die Herstellung integriert optischer Bauteile ist in mehrere Technologiefelder zu unterteilen:

**das Photobleaching** (M.B.J. Diemer, F.M.M. Suyten, E.S. Trommel, A. McDonach, J.M. Copeland, L.W. Jenneskens, W.H.G. Horsthuis,  
„Photoinduced channel waveguide formation in nonlinear optical polymers,”  
30 *Electron. Lett.* **26**, 379-380, 1990. / van der Vorst et al. in „Polymers for lightwave and integrated optics”, (Ed. L.A. Hornak), Marcel Dekker Inc., New York, 365-395, 1992.),

- das **Photolocking** (E.A. Chandross, C.A. Pryde, W.J. Tomlinson, H.P. Weber, „Photolocking - A new technique for fabricating optical waveguide circuits“, *Appl. Phys. Lett.* **24**, 72-74, 1974. / B.L. Booth, „Low loss channel waveguides in polymers“, *J. Lightwave Techn.* **7**, 1445-1453, 1989.),
- 5 **die selektive Photopolymerisation** (R.R. Krchnavek, G.R. Lalk, D.H. Hartmann, „Laser direct writing of channel waveguides using spin-on polymers“, *J. Appl. Phys.* **66** (11), 5156-5160, 1989,
- das reaktive Ionenätzen** (R. Yoshimura, M. Hikita, S. Tomaru, S. Imamura, „Low-loss polymeric optical waveguides fabricated with
- 10 deuterated polyfluoromethacrylate“, *J. Lightw. Techn.* **16** (6), 1030-1037, 1998.),
- die Replikationstechnologien** (A. Neyer, T. Knoche, L. Müller, „Fabrication of low-loss polymer waveguides using injection moulding technology“, *Electron. Lett.* **29**, 399-401, 1993.)
- 15 **sowie andere Techniken** (Y.Y. Maruo, S. Sasaki, T. Tamamura, „Embedded channel polyimide waveguide fabrication by direct electron beam writing method“, *J. Lightwave Technol.* **13**, 1718-1723, 1995. / R. Moosburger, K. Petermann, „4 x 4 digital optical matrix switch using poly-
- 20 meric oversized rib waveguides“, *IEEE Photonics Technology Lett.* **10**, 684-686, 1998.).

Die Replikationstechnologien umfassen die Kombination der Abformtechnologie (z.B. Spritzguß, Heißprägen, Reaktionsguß) zur

25 Klebetechniken. Die Formulierung der Wellenleiter erfolgt demnach durch Auffüllen von Gräben in Polymeren mit Klebstoffen, welche sowohl thermisch (z.B. mittels Reaktionsguß) als auch photochemisch (UV-Strahlung) polymerisiert werden können. Die dabei gebildeten Polymere haben einen höheren Brechungsindex als das Substrat- bzw.

30 Deckelmaterial und bilden somit die Lichtwellenleiter.

Der Zweikomponentenspritzguß zur Herstellung optischer Wellenleiterkomponenten stellt ein weiteres Verfahren dar und eignet sich bislang nur zur Herstellung mehrmodiger Wellenleiter. Der Prozeß ist bei Groh (EP 0451549 A2) und Fischer (D. Fischer, „Mehrmodige integriert-optische Wellenleiterschaltungen aus Polymeren“, Fortschritt-Berichte, VDI Verlag, Reihe 10, Nr. 477) beschrieben. Mit dieser Technologie können die Wellenleiter sowohl in den Deckel als auch in das Substrat eingebracht werden.

10 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Analyseeinheiten mit integriert optischen Polymerlichtwellenleitern werden zunächst entsprechend konzipierte Bauteile bereitgestellt, von denen zumindest ein Bauteil mikrostrukturiert ist. Je nach dem Verfahren, das zum Einbringen der Wellenleiter verwendet wird, werden die Bauteile gegebenenfalls zusätzlich  
15 durch Mikrostrukturierung oder andere Vorbehandlung für die Integration der optischen Strukturen vorbereitet. Dann erfolgt die Integration der optischen Polymerlichtwellenleiter. In der Regel wird der Polymerlichtwellenleiter nur in eines der Bauteile integriert. Abschließend werden die Bauteile mit geeigneten Methoden, vorzugsweise einem Klebprozeß,  
20 zusammengefügt.

Die Integration der optischen Struktur auf Polymerbasis in die Bauteile der mikrostrukturierten Analyseeinheit auf Polymerbasis kann durch verschiedene Techniken erfolgen:

25

1.) Herstellung entsprechend Abbildung 5 und 6

Diese Abbildungen zeigen zusätzlich die Kombination mit Dünnschichtelektroden 7 für Detektionszwecke oder als Leistungselektrode für den Fluidiktransport (elektrokinetischer Fluß). In einem Spritzguß-, Heißpräge- oder Reaktionsgußverfahren werden sowohl die fluidischen als auch die optischen Strukturen (Kanäle in z.B. PMMA) in einem Abformschritt in einen polymeren Träger, im folgenden Substrat genannt, eingebracht. Die  
30

Herstellung der optischen Strukturen erfolgt nun dadurch, daß die für die optische Wellenleiterführung vorgesehenen Gräben mit einem optisch höherbrechenden Material gefüllt werden. Beim Verfüllen der Wellenleiterstruktur muß die Fluidikstruktur vor dem typischerweise

5 niedrigviskosen Kleber durch ein strukturiertes Nickel-Blech oder eine ähnlich geeignete Vorrichtung 6 geschützt werden. Das Nickel-Blech wird entsprechend der Vorformherstellung zum Prägen der Fluidik/Optik-Struktur hergestellt. Zu beachten hierbei ist, daß das Schrumpfen der PMMA-Fluidik/Optik-Struktur durch den Abformprozeß berücksichtigt wird. Dem

10 Fachmann ist diese Vorgehensweise bekannt. Damit das zum Schutz der Fluidikstruktur verwendete Nickelblech nicht an dem optischen Kleber haftet, wird dem Kleber ca. 0,1 Gewichts% Palmitinsäure als Trennmittel zugesetzt. Einzufüllen ist der Klebstoff entweder durch Einfüll- und Entlüftungs Löcher im Nickelblech, doch haben sich auch Öffnungen im

15 Substrat als geeignet erwiesen. Ausgehärtet wird der Kleber typischerweise entweder photochemisch oder thermisch. Überstehender Klebstoff an den Einfüllöffnungen (Öffnungen im Nickelblech) muß nach der Aushärtung durch kurzes Polieren entfernt werden. Befinden sich die Einfüllöffnungen im Substrat ist eine Nachbearbeitung nicht notwendig, doch sind die

20 Wellenleiterverluste dann geringfügig erhöht, da die Wellenleiterwände Aussparungen vom Durchmesser der Öffnungen aufweisen.

In Abbildung 5 hat der Wellenleiter direkten Kontakt mit dem fluidischen Medium und ist von außerhalb des Chips leichter mit optischer Quelle und

25 Detektor zu verbinden. Nachteilig ist, daß jenes zum Schutz der Fluidikstruktur verwendete strukturierte Nickelblech eine äußere Kante aufweisen muß, um das Herausfließen des Klebstoffs aus dem Wellenleitergraben zu verhindern (Schnitt A in Abbildung 5). Der in

Abbildung 6 dargestellte Wellenleitergraben endet ca. 20 bis 50 µm vor dem Fluidikkanal und ebenfalls ca. 20 bis 50 µm vor der Außenkante des

30 Chips. Das Auffüllen eines solchen Wellenleitergrabens ist weitestgehend unproblematisch. Nachteilig ist bei dieser Anordnung, daß zusätzliche

Wellenleiter-Substrat-Grenzflächen die optischen Eigenschaften durch zusätzliche Fresnel-Verluste negativ beeinflussen.

Alternativ wird in einem Abformprozeß in den Deckel ein Graben  
5 eingeprägt, welcher mit einem höherbrechenden Polymer aufgefüllt wird.  
Die fluidischen Strukturen werden in einem getrennten Prozeßschritt in ein Substrat abgeformt. Das Auffüllen des in den Deckel geprägten Grabens ist wesentlich einfacher als das Auffüllen der in das Substrat geprägten Wellenleitergruben, da keine Fluidikstruktur vor dem optischen Kleber  
10 geschützt werden muß. Diese Ausführungsvariante ist daher bevorzugt.

Die Herstellung des Formeinsatzes für die Abformtechnik erfolgt je nach Kanalquerschnitt und Wellenleiterquerschnitt mit lithographischen und/oder mikromechanischen Fertigungstechniken sowie dem Ätzen von z.B.  
15 Silizium. Auch die Verwendung anderer Mikrostrukturierungstechniken ist möglich. Wesentliche Anforderung an die Strukturen, insbesondere die optischen Strukturen, ist die nach einer geringen Rauheit der Oberfläche.

Bei Verwendung von lithografischen Methoden (z.B. Mehrfachbelichtung in  
20 AR 3220, Allresist Berlin) werden nach Umkopieren der Struktur in Nickel (Nickelsulfamat-Elektrolyt) und dem Abformen in PMMA (Heißprägetechnik in PMMA XT, Röhm) Wellenleiter-Seitenwandrauheiten von  $R_a = 50 \text{ nm}$  und Wellenleiter-Bodenrauheiten von  $R_a = 20 \text{ nm}$  erreicht. Feinmechanisch (Diamant-Fräser in Messing Ms 58 mit Hochgeschwindigkeitsspindel)  
25 bearbeitete Strukturen weisen Rauheiten von minimal  $R_a = 50 \text{ nm}$  und typisch ca.  $R_a = 130 \text{ nm}$  auf.

Als Wellenleiternmaterial wird z.B. ein Kleber der Fa. Norland (Brunswick, USA) verwendet (NOA 61). Dieser hat einen Brechungsindex von 1,559  
30 (589 nm, 20°C). Die numerische Apertur (NA) des Wellenleiters beträgt bei Verwendung von PMMA ( $n_D^{20} = 1,491$ ) als Deckel- bzw. Substratmaterial 0,46, was einem Öffnungswinkel von ca. 54° entspricht. Dieser Kleber,

welcher im sichtbaren Wellenlängenbereich eine Dämpfung von  
< 0,2 dB/cm aufweist, wird photochemisch mit einer UV-Quelle  
(Quecksilberdampflampe HQL 125 W, Fa. Osram) ausgehärtet. Das  
verwendete Substratmaterial bzw. Deckelmaterial muß hierzu bei  
5 Wellenlängen > 350 nm transparent sein. Die optischen Verluste der  
hergestellten Wellenleiter betragen typischerweise zwischen 0,2 und  
0,6 dB/cm bei einer Wellenlänge von 633 nm.

Abschließend werden die Bauteile der Analyseeinheit, typischerweise  
10 Substrat und Deckel, aufeinandergefügt. Eine mögliche Technik ist das in  
DE 19846958 offenbarte Verfahren. Dieses ist jedoch nur dann einsetzbar,  
wenn sowohl das Material von Deckel und Substrat als auch das  
Wellenleitermaterial nach diesem Verfahren zu verbinden sind.  
In EP 0 738 306 wird ein Verbindungsverfahren beschrieben, bei dem ein  
15 gelöster Thermoplast auf das strukturierte Polymersubstrat aufgeschleudert  
wird. Dieser Thermoplast hat eine niedrigere Schmelztemperatur als die zu  
verklebenden Teile. Das thermische Verbinden von Deckel und Substrat  
erfolgt bei 140°C. Sollen Wellenleiter in nach diesem Verfahren  
herzustellende Analyseeinheiten eingebracht werden, so muß der  
20 Brechungsindex dieses „Verbindungs“-Thermoplasten kleiner als der  
Brechungsindex des Wellenleiters sein. Auch die Temperaturstabilität des  
Wellenleitermaterials muß größer als die des „Verbindungs“-Thermoplasten  
sein. Dies stellt hinsichtlich der aufeinander abzustimmenden  
Materialeigenschaften einen erheblichen Nachteil dieser Technologie dar.

25 In WO 97/38300 wird ein Verfahren beschrieben, bei dem ein mit PDMS  
(Polydimethylsiloxan) beschichteter Deckel mit einer Kanalstruktur auf  
Polyacrylatbasis verklebt wird. Aufgrund des niedrigen Brechungsindex von  
PDMS ( $n_D^{20} = 1,41$ ) ist dieses Verfahren prinzipiell geeignet, Strukturen, die  
30 Wellenleiter auf Basis von Materialien mit höheren Brechungsindizes  
beinhalten, ohne Beeinträchtigung der Wellenleitereigenschaften zu  
verschließen. Alle funktionalen Bestandteile, d.h. Wellenleiter, offen

Mikrostrukturen und Elektroden, müssen dann in z.B. dem Substrat vereinigt sein, da z.B. Elektroden sonst durch das Aufschleudern von PDMS elektrisch isoliert würden.

- 5 Bevorzugt erfolgt das Aufeinanderfügen der Bauteile durch ein Bondingverfahren, das in DE 199 27 533 bzw. WO 00/77509 beschrieben wird. Dieses Verfahren ist besonders vorteilhaft, da alle Seiten des Kanalsystems aus demselben Material bestehen können und kein störender Klebstoff in den Kanal, auf gegebenenfalls integrierte Elektroden
- 10 (z.B. Dünnschichtelektroden, Möglichkeiten zum Aufbringen von Elektroden werden in DE 199 27 533 bzw. WO 00/77509 offenbart) oder die Stimflächen der optischen Wellenleiter gelangt. Dadurch können besonders empfindliche und gut reproduzierbare Trennungen und Analysen durchgeführt werden. Bei diesem Verfahren wird bevorzugt zunächst auf
- 15 das mikrostrukturierte Bauteil an den Stellen, an denen keine Strukturierung vorliegt, ein Klebstoff aufgebracht. Die Schichtdicke beträgt zwischen 0,5 und 10  $\mu\text{m}$ , bevorzugt zwischen 3 und 8  $\mu\text{m}$ . Typischerweise erfolgt die Auftragung mittels einem aus der Drucktechnik bekannten flächigen Walzenauftrag. Der verwendete Klebstoff darf die Oberfläche der
- 20 Bauteile nicht oder nur sehr schwach anlösen, damit die gegebenenfalls vorhandenen Elektroden beim Verklebungsprozeß nicht vom Klebstoff abgelöst oder unterbrochen werden. Bevorzugterweise wird daher als Klebstoff das Produkt NOA 72, Thiolacrylat der Firma Norland, New Brunswick NJ, USA verwendet. Dieser Kleber wird photochemisch
- 25 ausgehärtet. Es können jedoch für das Verfahren auch andere Arten von Klebern, wie z.B. thermisch härtende Kleber, verwendet werden, die die oben genannten Voraussetzungen erfüllen.

- 30 Nach dem Aufbringen des Klebstoffs wird das zweite Bauteil, gegebenenfalls mit den Dünnschichtelektroden, beispielsweise auf einer Belichtungsmaschine zu dem Substrat geeignet positioniert und beide Bauteile mit geeignetem Druck in Kontakt gebracht. Bevorzugt ist die



Verwendung von starken Glasplatten als Preßfläche, so daß direkt die photochemische Härtung des Klebers durch Bestrahlung mit einer Hg-Lampe (Emissionswellenlänge 366 nm) durchgeführt werden kann.

- 5 Die Positionierung des Deckels auf dem Substrat kann für den Klebevorgang typischerweise visuell unter manueller Kontrolle, passiv mechanisch mit Hilfe einer Einrastvorrichtung, optisch mechanisch unter Zuhilfenahme von optischen Justagemarken oder elektrisch mechanisch mit Hilfe von elektrischen Marken (Kontakten) erfolgen.

- 10 In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird das bevorzugt mit Elektroden versehene Bauteil auf den Bereichen, die beim Zusammensetzen der beiden Bauteile nicht über einem Kanal liegen oder elektrisch kontaktiert werden müssen mit dem Kleber benetzt. Hierfür wird beispielsweise ein in der Drucktechnik bekanntes Verfahren (Tampon-Druck)
- 15 verwendet. Das Bauteil mit den Kanalstrukturen wird anschließend geeignet zu seinem Gegenstück positioniert und aufgepreßt. Die Aushärtung erfolgt wie oben beschrieben.

- 20 Wird der Aushärteprozess des Klebers außerhalb der zur Positionierung von Deckel und Substrat verwendeten Justagevorrichtung durchgeführt, können der metallisierte Deckel und das Substrat, nachdem sie zueinander justiert wurden, mittels Laserschweißen zunächst geheftet werden. Hiernach wird der Verbund aus der Justagevorrichtung genommen und in einer separaten
- 25 Belichtungsappartur oder einem Ofen wird der verwendete Klebstoff ausgehärtet. Diese Vorgehensweise bedeutet eine Prozeßbeschleunigung und Vereinfachung, da das Aushärten nicht mehr in der Justagevorrichtung erfolgen muß.

- 30 Da die bevorzugterweise verwendeten thermoplastischen Materialien für Laslicht im sichtbaren und nahinfraroten Wellenlängenbereich weitestgehend transparent sind, erfordert das Laserschweißen in diesem

Wellenlängenbereich eine Absorberschicht zum Absorbieren der optischen Leistung an der Grenzfläche zwischen Deckel und Substrat. Diese Absorberschicht wird gleichzeitig mit dem Aufbringen der Leistungs- bzw. Detektorelektroden aufgebracht. Beispielsweise kann der Elektrodendeckel  
5 beim Besputtern der Elektroden mit Edelmetall zusätzlich an weiteren Stellen mit einer Edelmetallschicht als Absorberschicht besputtert werden.

Das Verschweißen eines mit 200 nm dicken Platin-Elektroden versehenen Elektrodendeckels, der somit auch zusätzliche Platin-Flächen zum  
10 Absorbieren der Laserleistung beinhaltet, mit einem Substrat (beide aus PMMA) erfolgt mit Diodenlaserstrahlung (Wellenlängengemisch aus 808, 940 und 980 nm) mit einer Leistung von 40 Watt bei einem Fokussdurchmesser von 1,6 mm. Die Platin-Schicht wird beim Verschweißen zerstört.

15

## 2.) Herstellung mittels Mehrkomponentenspritzguß

Die Heranführung der optischen Struktur an die fluidische Struktur durch Anwendung des Mehrkomponentenspritzgusses ist eine potentiell sehr kostengünstige Herstellungsvariante.

20

Der Mehrkomponentenspritzguß ermöglicht es, sowohl die mikrofluidischen Strukturen als auch die optischen Wellenleiter zur Ankopplung an eine optische Einheit außerhalb der Analyseeinheit in einem Prozeßschritt herzustellen. Hierzu wird zunächst die Fluidikstruktur aus einem Standard-  
25 Spritzgußmaterial (z.B. PMMA VQ 101 S,  $n_D^{20} = 1,491$ ) gespritzt. Die optische Wellenleiterstruktur, welche aus einem im Vergleich mit dem Basismaterial optisch höherbrechenden Kunststoff (z.B. SAN,  $n_D^{20} = 1,568$ , LURAN 358N, BASF) besteht, wird innerhalb des gleichen Prozesses auf dieses aufgespritzt.

30

In dieser Technologie wesentlich einfacher herstellbar ist die in den Deckel implementierte Wellenleiterstruktur. Hierbei wird in einem ersten Zyklus

zunächst ein planarer Deckel abgeformt. Der mit dem höherbrechenden Polymer zu füllende Kanal (Abbildung 3) wird nach dem Ziehen eines Kernzugs mit den Abmessungen des Wellenleiters ausgefüllt. Der Anguß wird durch Sägen und, sofern notwendig, kurzes Polieren entfernt.

5

In einer zweiten Ausführungsvariante (Abbildung 4) wird auf einen planaren Deckel eine nicht durchgehende Wellenleiterstruktur aufgespritzt. Diese ist komplementär mit einer in das Substrat eingeprägten Wellenleiterstruktur.

10

Nach dem Zusammenfügen der Bauteile, welche ebenfalls Dünnschichtelektroden beinhalten können, mit den oben genannten Verfahren wird so die in Abbildung 1 bzw. 4 gezeigte Anordnung von Wellenleiter zu Fluidikstruktur realisiert.

15

### 3.) Kombination von Prägetechnik und Laminiertechnik

Eine andere Herstellungstechnologie zur Herstellung von Wellenleitern, welche auf einer planaren Kunststofffläche stehen (Deckel entsprechend Abbildung 4), besteht in der Kombination von Prägetechnik und Laminiertechnik.

20

In einem ersten Prozeßschritt wird hierzu ein höherbrechendes Polymer in eine Grube in einem metallischen Formeinsatz (z.B. aus Nickel) gepreßt, die der Wellenleiterstruktur entspricht. In einem zweiten Prozeßschritt wird eine optisch niedriger brechende Polymerfolie auf das in den Gruben befindliche Wellenleiterpolymer laminiert. Zieht man diese Kombination aus der Grube hinaus, resultiert ein in Abbildung 4 gezeigter Deckel mit Wellenleitern, welcher zusätzlich mit Dünnschichtelektroden versehen sein kann. Der Vorteil dieser Technologie gegenüber der Spritzgußtechnologie besteht darin, daß eine nachträgliche Bearbeitung der

25

30

Wellenleiterstimflächen (Abtrennen des Angusses unter Erhalt einer glatten Wellenleiterstimfläche) nicht notwendig ist.

Eine weitere Herstellungstechnologie besteht darin, die Gräben mit der Wellenleiterstruktur mit einem optisch hochbrechenden Klebstoff zu füllen, welcher entweder thermisch oder photochemisch polymerisiert wird. Nach abgeschlossener Aushärtung wird auf dieses in den Gräben befindliche  
5 Polymer ebenfalls eine Polymerfolie auflaminiert, welche einen geringeren Brechungsindex als das in den Gräben befindliche Polymer hat. Zieht man diese Kombination aus der Grube hinaus, resultiert ebenfalls der in Abbildung 4 gezeigte Deckel mit Wellenleitern.

10 Abschließend wird nach allen Verfahren der Deckelherstellung dieser mit dem Substrat entsprechend der oben beschriebenen Verfahren flüssigkeitsdicht verbunden.

#### 4.) Generierung der Wellenleiter durch Bestrahlung

15 Die Generierung der Wellenleiter erfolgt durch Bestrahlung definierter Bereiche entweder im Substrat (Abbildung 7) oder im Deckel. Hierzu werden durch eine metallische Lochmaske 8, welche Aussparungen 9 mit den Dimensionen herzustellender Lichtwellenleiter beinhaltet, das Substrat oder der Deckel mit starker UV-Strahlung belichtet (Abbildungsteil A'). Die  
20 theoretischen und experimentellen Grundlagen dieser Technologie z.B. in W.F.X. Frank, B. Knödler, A. Schösser, T.K. Stempel, T. Tschudi, F. Linke, D. Muschert, A. Stelmaszyk, H. Strack, „Waveguides in polymers,“ *SPIE* 2290, 125-132, 1994 oder A. Schösser, B. Knödler, T. Tschudi, W.F.X. Frank, A. Stelmaszyk, D. Muschert, D. Rück, S. Brunner, F. Pozzi, S.  
25 Morasca, C. de Bernardi, „Optical components in polymers,“ *SPIE* 2540, 110-117, 1995, zusammengefaßt worden.

Der Vorteil dieser Technologie ist ihre einfache Durchführbarkeit, doch ist die Wellenleiterqualität deutlich schlechter als bei den bereits genannten  
30 Verfahren. Die Tiefe der Wellenleiter kann über die Bestrahlungszeit mit z.B. einer Quecksilber-Niederdrucklampe (TMN 15, Heraeus Noblelight) bestimmt werden, beträgt aber typischerweise nur wenige Mikrometer. Die

Breite der Wellenleiter wird durch die Schlitzbreite in den Masken bestimmt. Aufgrund des nur geringen erzeugten Brechzahlhubs von  $< 0,01$  ist die numerische Apertur der erzeugten Wellenleiter nur gering. Auch die Wellenleiterdämpfung ist mit ca. 1,5 dB/cm bei 633 nm sehr hoch.

5

5.)

Das Einlegen von präzisen z.B. Polycarbonat-Folienabschnitten in dafür vorgesehene Gruben, welche vorzugsweise in das PMMA-Substrat bzw. den PMMA-Deckel geprägt werden, führt zur Bildung von optischen Wellenleitern. Bei Verwendung von PC-Folien mit einem  $n_D^{20} = 1,590$  (Europlex PC, Fa. Otto Wolff, Bochum) und PMMA als Substrat- bzw. Deckelmaterial ergibt sich eine NA von 0,55. Das Schneiden mit einer Wafersäge bzw. Prägen von Polycarbonat resultiert in Folien mit hinreichend geringen Rauheiten von  $R_a \approx 120$  nm). Durch das Einbetten der Folienabschnitte in PMMA mit einem optisch hochbrechenden Klebstoff, wie dem NOA 72 (Norland,  $n_D^{20} = 1,56$ ), werden die Rauheiten aus optischer Sichtweise weiter gemindert. Das präzise Einlegen der Folie in den Graben wird durch die Grabenstruktur selbst und einen seitlichen Anschlag mit einer Genauigkeit von  $< 8$   $\mu$ m gewährleistet. Die optischen Einfügeverluste derart hergestellter Wellenleiter betragen ca. 0,5 dB/cm bei einer Wellenlänge von 633 nm.

10

15

20

25

30

Durch die Kombination dieser Wellenleiter-Herstellungstechnologien mit der Herstellungstechnologie für mikrofluidische Analyseeinheiten lassen sich alle gängigen optischen Detektionstechniken, die auf Absorption, Streuung, Brechung, als auch auf optischer Emission, wie z.B. Lumineszenz- oder Fluoreszenz, beruhen, auf diesen Analyseeinheiten realisieren. Die in der Regel kostenintensive Optik ist somit von der planaren Analyseeinheit, die z.B. als Einmalartikel (Plastikchip) konzipiert ist, getrennt. Das Heranführen und Wegführen optischer Leistung von definierten Bereichen der Fluidikstruktur kann auf kostengünstige Weise realisiert werden.

Die typischerweise planaren mikrofluidischen Komponenten werden bevorzugt im Bereich der chemischen und biochemischen Analytik verwendet. Auch für die Detektion von optischer Emission bzw. Absorption in miniaturisierten Analytikkomponenten auf Polymerbasis, die z.B. auf  
5 Plasmaprozessen beruhen, eignet sich die Integration von optischen Wellenleitern.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fach-  
10 mann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen und Beispiele sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

15 Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen, insbesondere der korrespondierenden Anmeldung DE 10029946, eingereicht am 17.06.2000, ist durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

20

25

30

**Anspruch**

1. Planare mikrostrukturierte miniaturisierte Analyseeinheit auf Polymerbasis, die integrierte optische Polymerlichtwellenleiter enthält.
- 5
2. Planare mikrostrukturierte miniaturisierte Analyseeinheit nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Substrat (2) und Deckel (4) der Analyseeinheit aus PMMA bestehen.
- 10
3. Planare mikrostrukturierte miniaturisierte Analyseeinheit nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Substrat mikrostrukturiert ist und der Deckel Dünnschichtelektroden aufweist.
- 15
4. Verfahren zur Herstellung von mikrostrukturierten miniaturisierten Analyseeinheiten auf Polymerbasis, die integrierte optische Polymerlichtwellenleiter enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) mindestens zwei geeignete Bauteile auf Polymerbasis bereitgestellt werden;
- b) optische Polymerlichtwellenleiter in mindestens ein Bauteil integriert werden;
- 20
- c) die Bauteile zu einer Analyseeinheit zusammengefügt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Integration der Polymerlichtwellenleiter in Schritt b) durch
- 25
- Mehrkomponentenspritzguß erfolgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Zusammenfügen der Bauteile in Schritt c) erfolgt, indem
- i) mindestens ein Bauteil so mit Klebstoff benetzt wird, dass nach dem Zusammenfügen der Bauteile das Innere des durch die Mikrostrukturierung erzeugten Kanalsystems nicht mit Klebstoff belegt ist;
- 30
- ii) die Bauteile justiert werden;

- iii) die Bauteile zusammengepresst werden;
- iiii) der Klebstoff gehärtet wird.

5        7. Verwendung der mikrostrukturierten Analyseeinheiten auf Polymerbasis  
entsprechend einem der Ansprüche 1 bis 3 zur optischen Analyse von  
Proben.

10

15

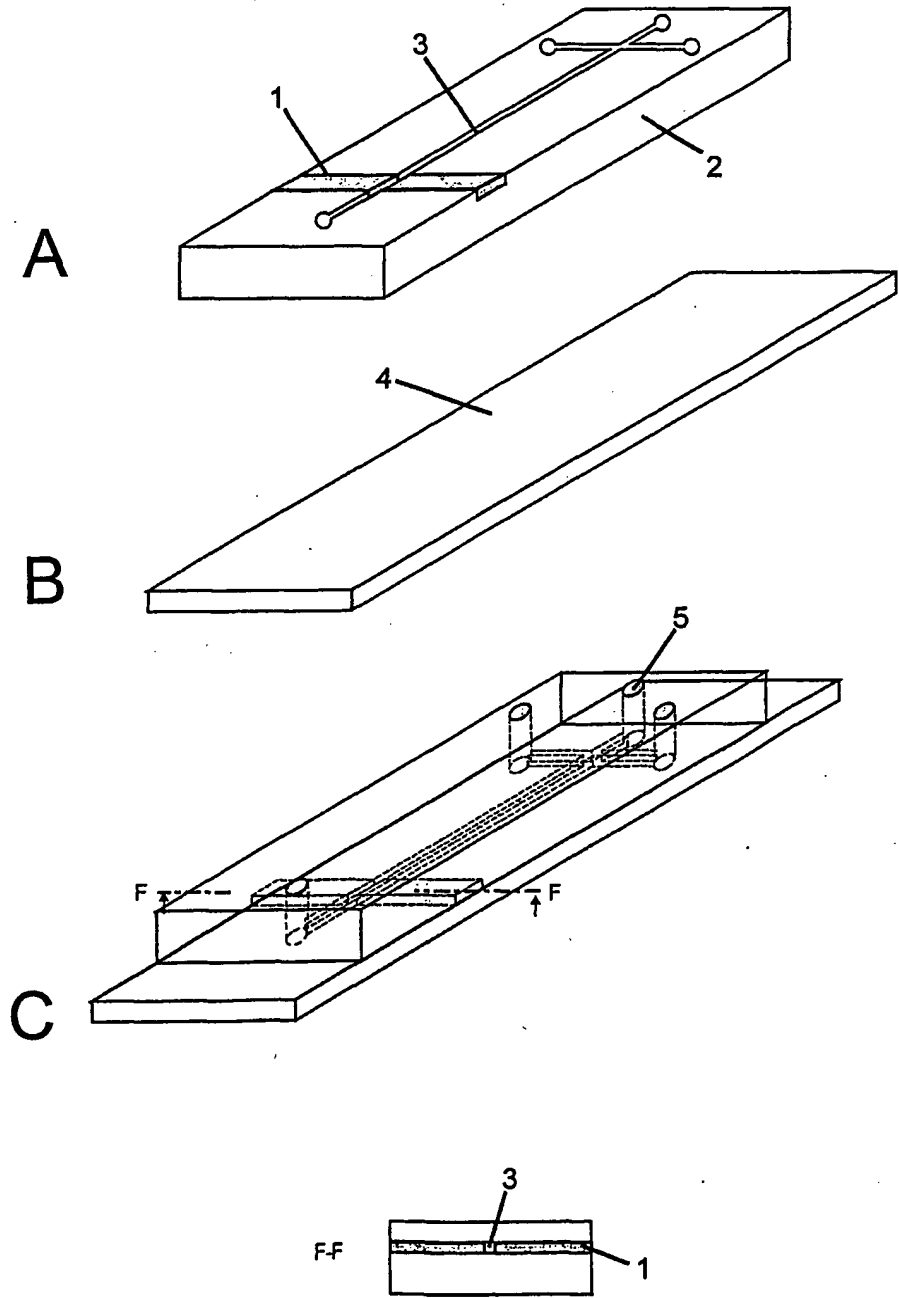
20

25

30

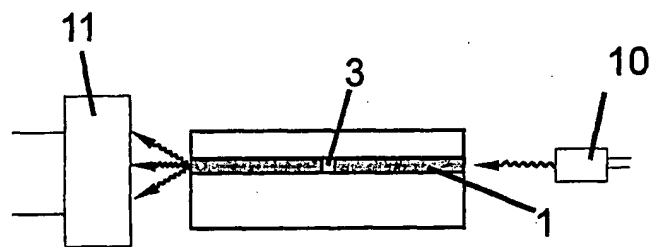


Fig. 1



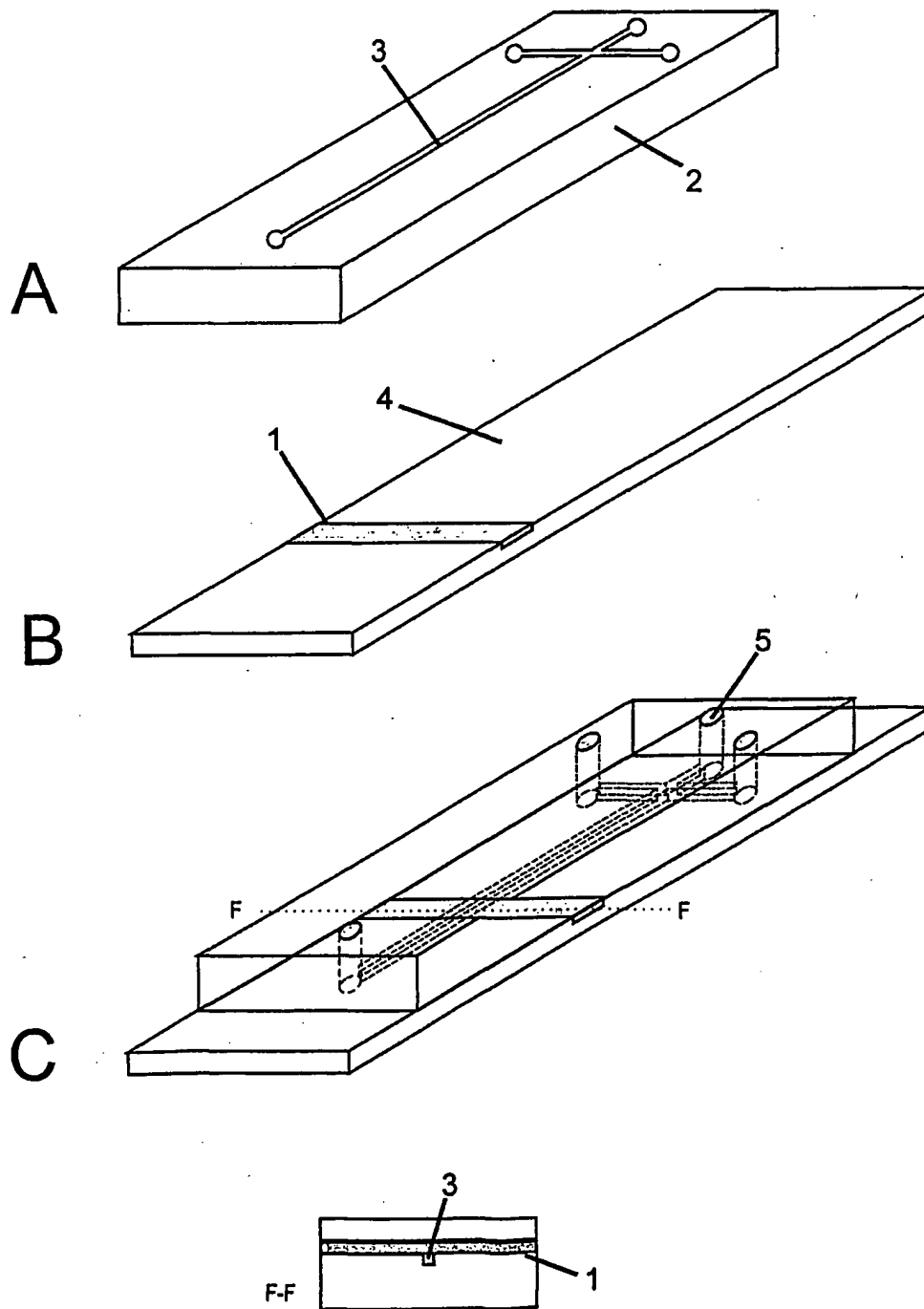
2/7

Fig. 2



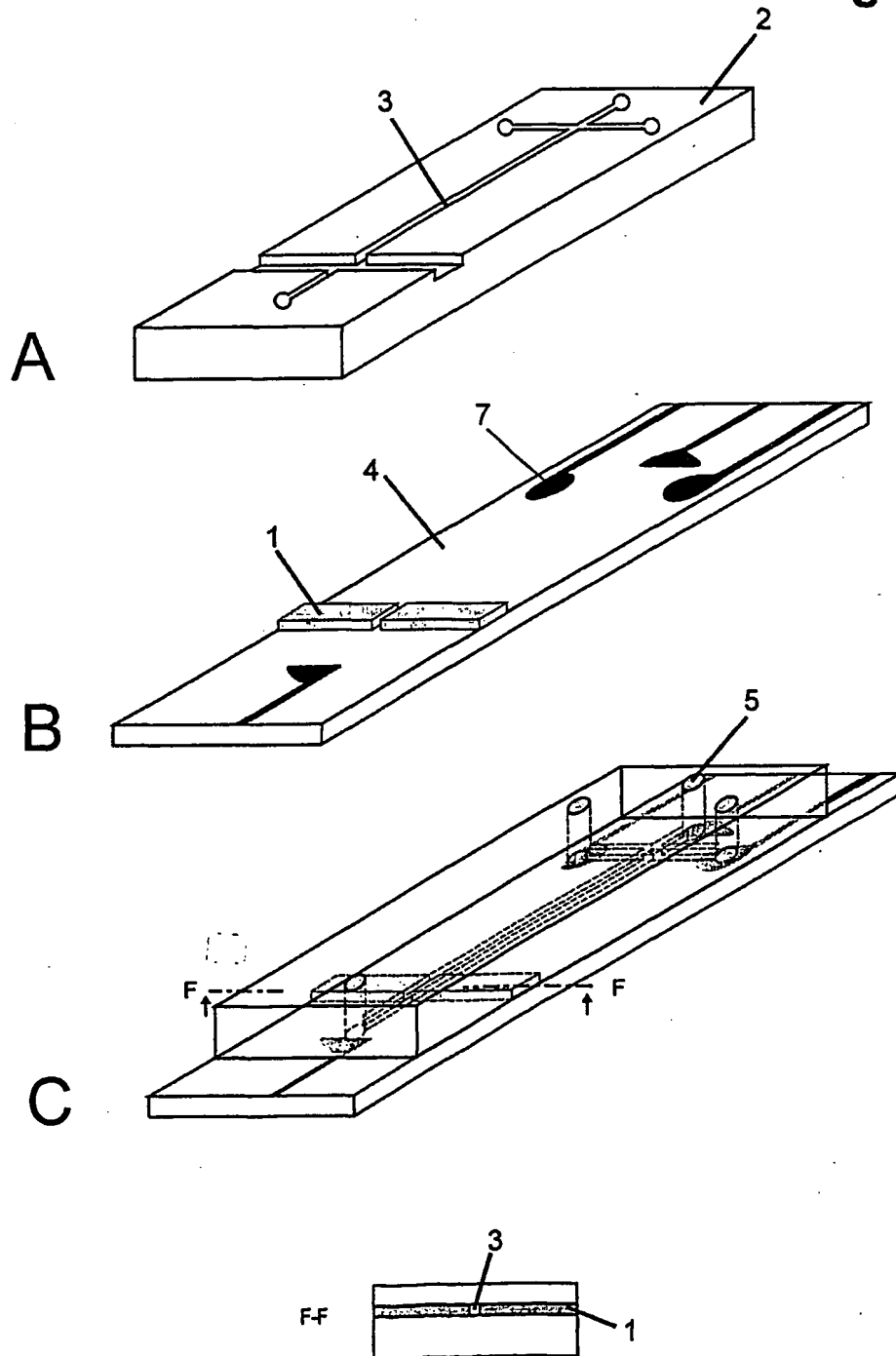
3/7

Fig. 3



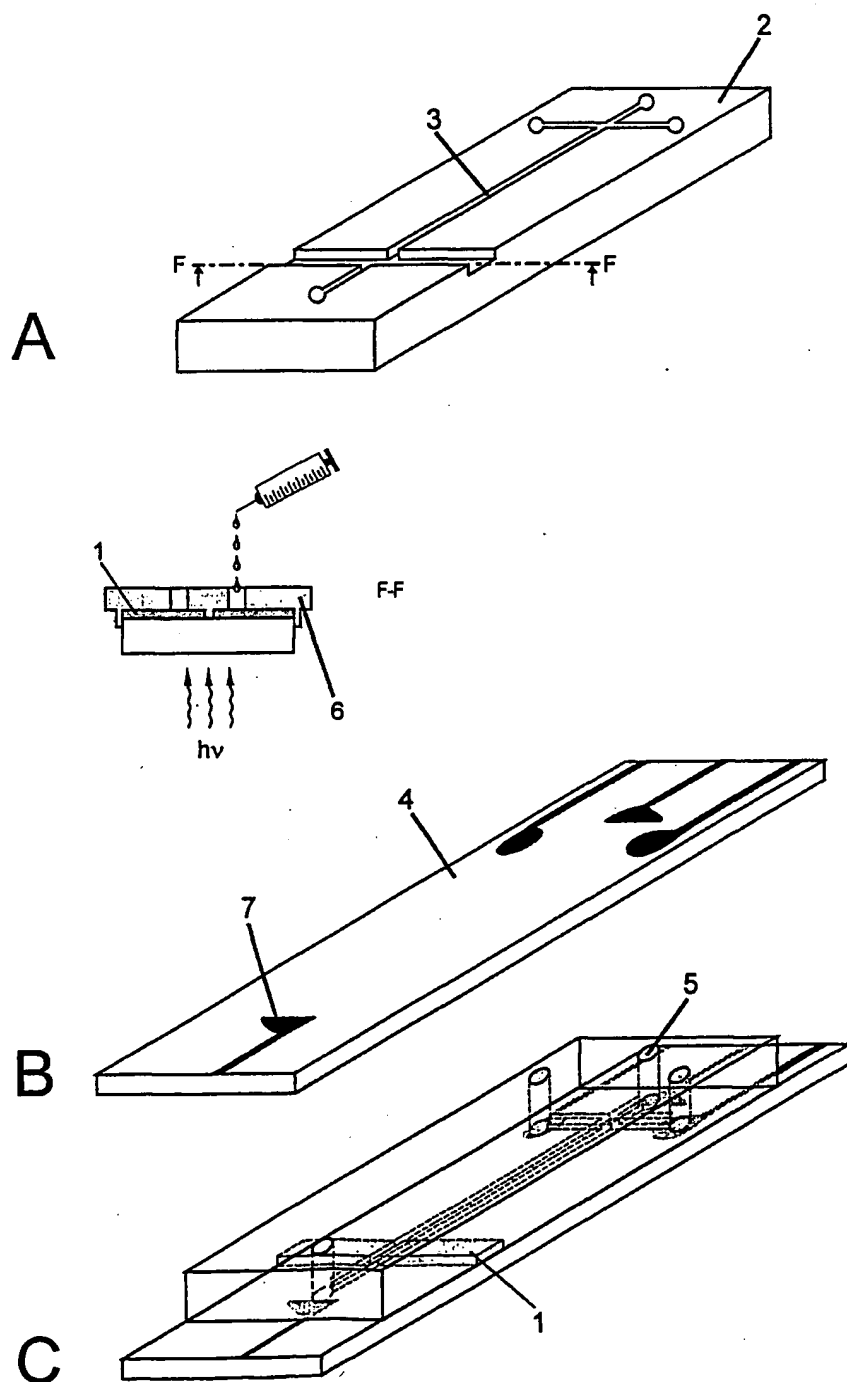
4/7

Fig. 4



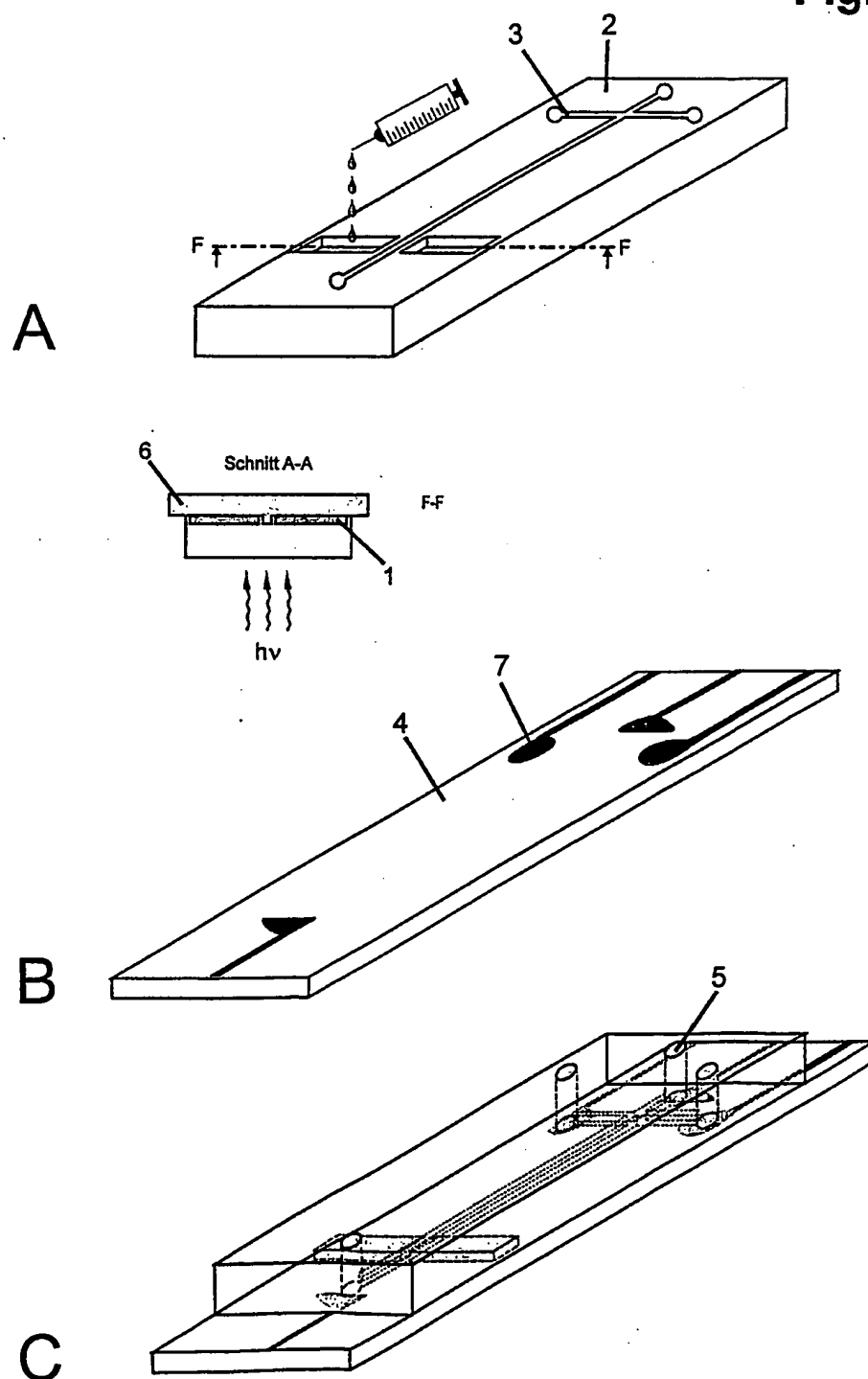
5/7

Fig. 5



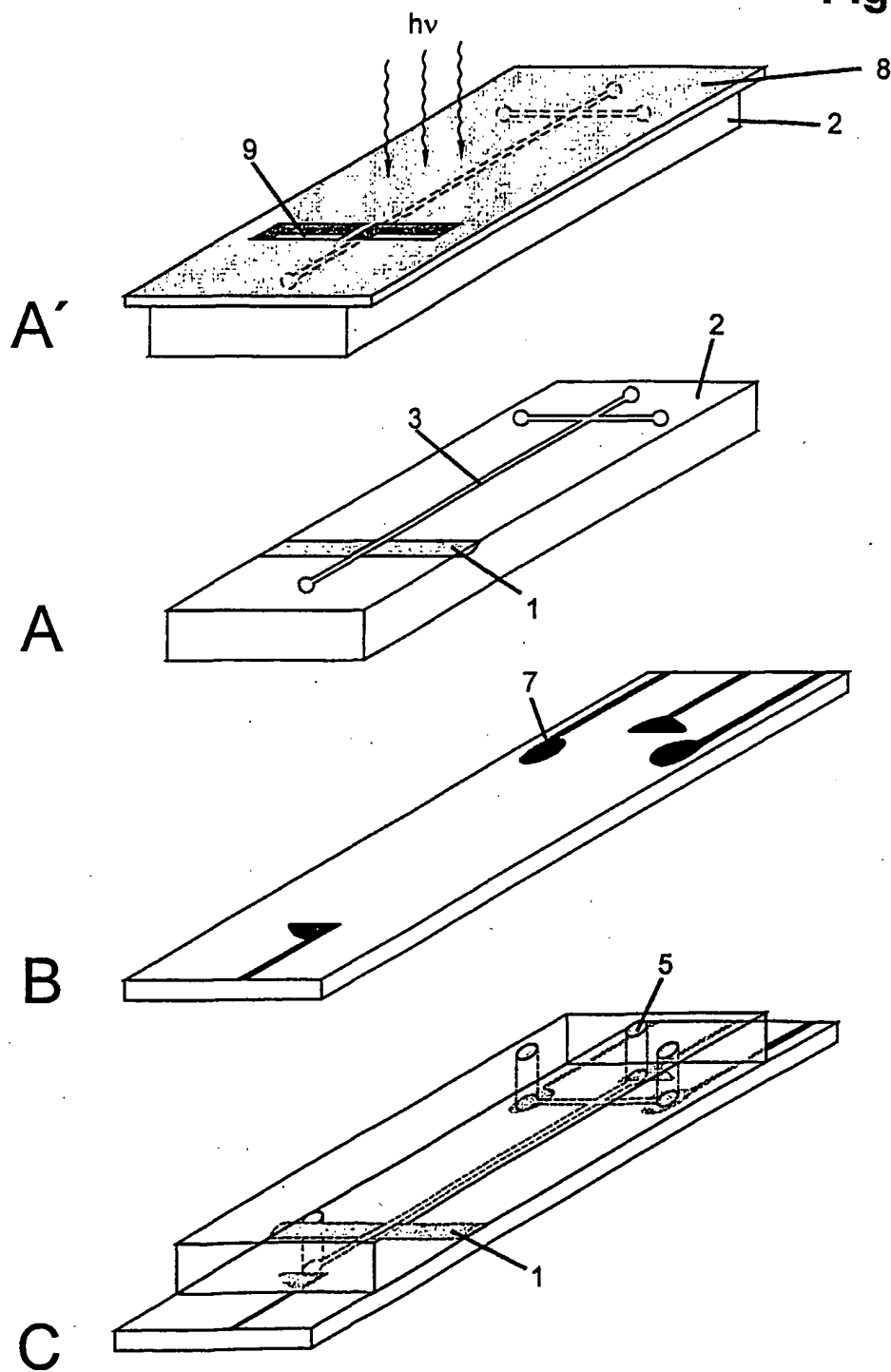
6/7

**Fig. 6**



7/7

Fig. 7



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No

PCT/EP 01/05843

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N21/64 B01L3/00 G01N21/59 G01N21/01 G01N21/05  
G01N27/447

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 690 841 A (ELDERSTIG HAAKAN) 25 November 1997 (1997-11-25) column 4, line 26 - line 32	1,4,7
Y	WO 98 45693 A (SOANE DAVID S ;SOANE ZOYA M (US); ACLARA BIOSCIENCES (US); AMIGO M) 15 October 1998 (1998-10-15) page 8, line 18 -page 9, line 6 page 16, line 23 -page 17, line 21; figures 1-6	1,4,7 2
A		
Y	US 5 644 395 A (FOLTA JAMES A) 1 July 1997 (1997-07-01) column 3, line 23 - line 58; figures 3B,4A	1,4,7
	--- -/-- ---	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"g" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

12 September 2001

Date of mailing of the International search report

21/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stuebner, B



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 01/05843

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 38300 A (SOANE BIOSCIENCES) 16 October 1997 (1997-10-16) cited in the application page 8, line 19 -page 11, line 25; claim 19  -----	1,4,7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
information on patent family members

Inte      nal Application No  
**PCT/EP 01/05843**

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5690841	A	25-11-1997	DE 69423010 D	16-03-2000
			DE 69423010 T	14-09-2000
			EP 0775304 A	28-05-1997
			JP 9506470 T	24-06-1997
			WO 9516192 A	15-06-1995
WO 9845693	A	15-10-1998	US 6054034 A	25-04-2000
			US 6176962 B	23-01-2001
			AU 7101698 A	30-10-1998
			EP 1015878 A	05-07-2000
US 5644395	A	01-07-1997	NONE	
WO 9738300	A	16-10-1997	US 5858188 A	12-01-1999
			AU 715268 B	20-01-2000
			AU 2436497 A	29-10-1997
			CA 2249886 A	16-10-1997
			EP 0990147 A	05-04-2000
			JP 2000508763 T	11-07-2000
			US 6054034 A	25-04-2000
			US 6176962 B	23-01-2001

**Internationales Aktenzeichen**

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 G01N21/64 B01L3/00 G01N21/59 G01N21/01 G01N21/05  
G01N27/447

## B. RECHERCHIÈRTE GEBIETE

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

EPO-Internal. WPI Data. PAJ

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 690 841 A (ELDERSTIG HAAKAN) 25. November 1997 (1997-11-25) Spalte 4, Zeile 26 - Zeile 32	1,4,7
Y	WO 98 45693 A (SOANE DAVID S ;SOANE ZOYA M (US); ACLARA BIOSCIENCES (US); AMIGO M) 15. Oktober 1998 (1998-10-15)	1,4,7
A	Seite 8, Zeile 18 -Seite 9, Zeile 6 Seite 16, Zeile 23 -Seite 17, Zeile 21; Abbildungen 1-6	2
Y	US 5 644 395 A (FOLTA JAMES A) 1. Juli 1997 (1997-07-01) Spalte 3, Zeile 23 - Zeile 58; Abbildungen 3B,4A	1,4,7
	-/-	

**X** Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>T</sup> Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist.

**"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden**

\*) Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

**'g' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist**

**Absendedatum des internationalen Recherchenberichts**

21/09/2001

**Bevollmächtigter Bediensteter**

**Stuebner, B**

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Belr. Anspruch Nr.
Y	WO 97 38300 A (SOANE BIOSCIENCES) 16. Oktober 1997 (1997-10-16) in der Anmeldung erwähnt Seite 8, Zeile 19 -Seite 11, Zeile 25; Anspruch 19 -----	1,4,7

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In des Aktenzeichen

PCT/EP 01/05843

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5690841 A	25-11-1997	DE 69423010 D	16-03-2000
		DE 69423010 T	14-09-2000
		EP 0775304 A	28-05-1997
		JP 9506470 T	24-06-1997
		WO 9516192 A	15-06-1995
WO 9845693 A	15-10-1998	US 6054034 A	25-04-2000
		US 6176962 B	23-01-2001
		AU 7101698 A	30-10-1998
		EP 1015878 A	05-07-2000
US 5644395 A	01-07-1997	KEINE	
WO 9738300 A	16-10-1997	US 5858188 A	12-01-1999
		AU 715268 B	20-01-2000
		AU 2436497 A	29-10-1997
		CA 2249886 A	16-10-1997
		EP 0990147 A	05-04-2000
		JP 2000508763 T	11-07-2000
		US 6054034 A	25-04-2000
		US 6176962 B	23-01-2001